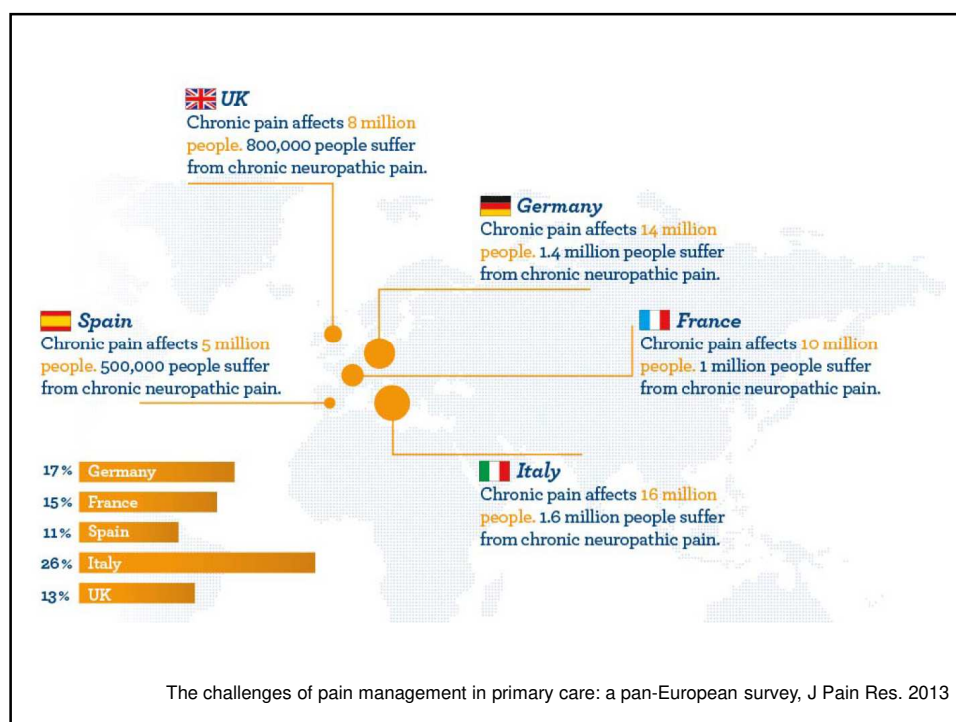


Il dolore

- ✓ Il dolore persistente interessa oltre 100 milioni di cittadini americani con un costo sanitario che è circa il doppio del costo stimato per le patologie cardiovascolari (Journal of Pain, 2012)
- ✓ Il dolore cronico colpisce in Europa un adulto su cinque (20% della popolazione adulta) (J Pain Res. 2013)
- ✓ In Italia, il costo sociale del dolore cronico risulta pari a 36,4 miliardi di euro/anno, corrispondenti al 2,3% del PIL. In particolare, il costo medio paziente/anno risulta pari a € 4556 (30% costi diretti) (Global & Regional Health Technology Assessment 2014, Libro bianco sul dolore cronico 2014)



Il dolore

- ✓ Acuto vs cronico - criterio non solo temporale ma fisiopatologico
- ✓ il dolore cronico è una malattia a sé stante;
- ✓ il dolore è definito cronico non sulla base di un criterio temporale (da quanto tempo è presente), ma di un criterio fisiopatologico (il dolore è cronico quando la causa che lo ha generato non è più risolvibile).

Il dolore

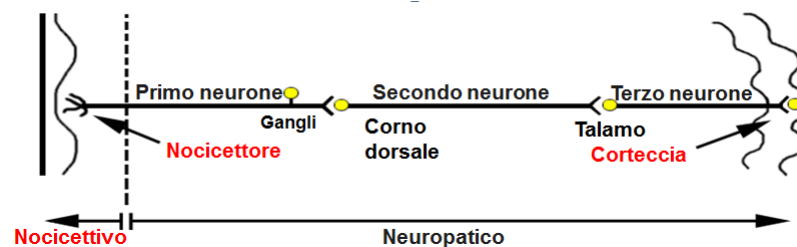
- ✓ Meccanismo fisiopatologico del dolore:
 - dolore nocicettivo (somatico o viscerale)
 - dolore neuropatico (periferico o centrale)
- ✓ Un corretto approccio farmacologico al dolore cronico dovrebbe prevedere un'accurata diagnosi della tipologia di dolore e un trattamento precoce per evitare la cronicizzazione

...in base alla patogenesi..

Dolore nocicettivo → Somatico
→ Viscerale

Dolore neuropatico

Dolore misto



Il dolore “oncologico”

- Almeno **9 milioni** di persone annualmente soffrono per dolore da neoplasia*
- L'incidenza del dolore, nei vari stadi della malattia, è riportata essere del 51% con un incremento sino all'80% negli stadi avanzati e terminali. (OMS)**
- L'intensità riferita varia da **moderata a severa nel 40-50%** dei casi e da molto severa ad intollerabile nel **25-30%*****

*Bonica JJ. Cancer Pain. In: Bonica JJ ed The management of Pain 2nd ed. 1990.

**Mercadante S, Ripamonti C. Valutazione diagnosi e trattamento del dolore da cancro, Masson Ed., 2001

***Hearn J, Cambridge University Press 2003

Cause

	ESEMPIO
Conseguenza diretta del tumore	Coinvolgimento osseo, occlusione intestinale, compressione nervosa
Conseguenza indiretta	Infezioni, disturbi metabolici, occlusione venosa/linfatica
Conseguenza della terapia	Chirurgia, chemioterapia, radioterapia
Nessuna relazione con il tumore	Emicrania, neuropatia diabetica, sindromi miofasciali

Loeser, 2002

Dolore e anziani

- 50% degli anziani riferiscono di avere significativi problemi di dolore negli ultimi 12 mesi di vita
- Un terzo dei pazienti delle case di riposo lamenta giornalmente dolore
- Gli anziani pongono il controllo del dolore tra i primi 5 fattori responsabili della loro qualità della vita

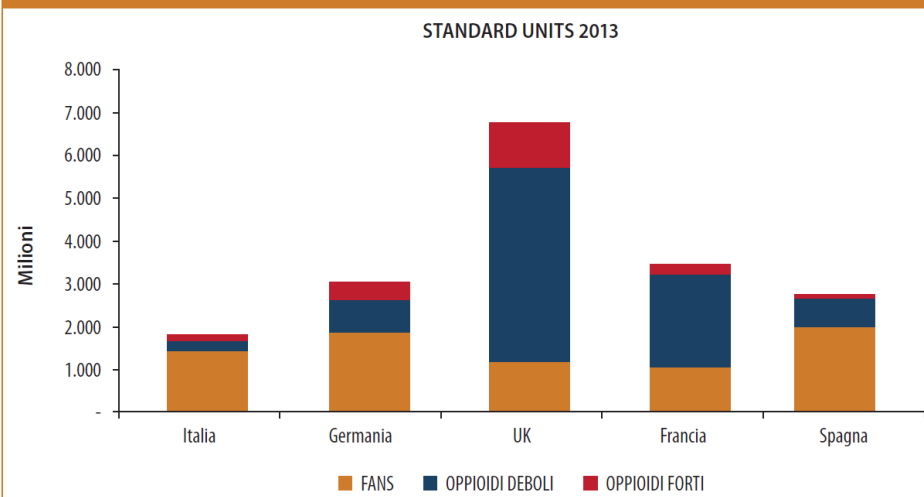
Farmaci per il trattamento del dolore

- ✓ FANS
- ✓ Analgesici non oppioidi
- ✓ Oppioidi/oppiacei
- ✓ Adjuvanti

Uso di oppioidi e Fans in Italia

- ✓ L'Italia è tra i Paesi europei con il più basso utilizzo di analgesici oppioidi: 1,3 PTDs (Patient Treatment Days) a fronte del 9,1 della Danimarca, del 8,1 del Regno Unito o del 5,8 della Svezia, solo il Portogallo tra i principali paesi europei considerati, ha un livello più basso del nostro (dati IMS 2013)
- ✓ Tra i paesi europei l'Italia è quello con il maggiore ricorso ai FANS (75% vs, ad esempio, 26 e 31% rispettivamente di UK e Francia) per il trattamento del dolore cronico

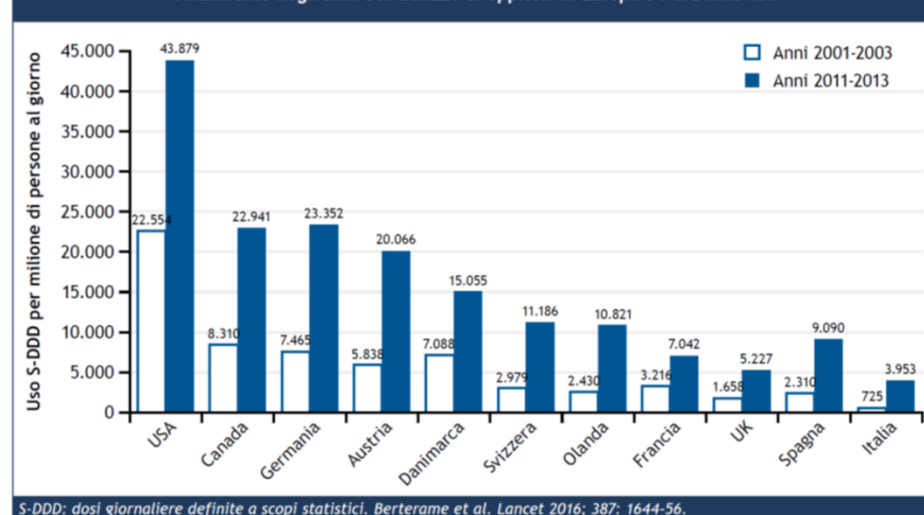
Figura 4. Utilizzo di farmaci per la terapia del dolore: confronto tra i Paesi Top5 EU (Italia, Germania, UK, Francia e Spagna), anno 2013, dato consumi (in milioni di SU).



Fonte dati: IMS Dataview Midas.

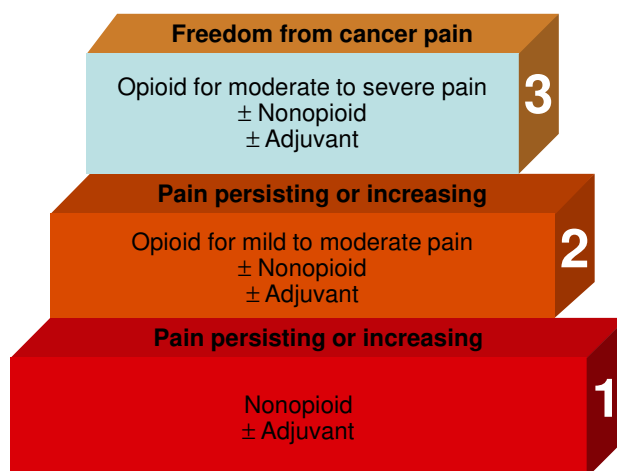
Da Il libro bianco sul dolore cronico, 2014

Andamento negli anni dell'utilizzo di oppioidi in Europa e Nord America



S-DDD: dosi giornaliere definite a scopi statistici. Berterame et al. Lancet 2016; 387: 1644-56.

Terapia del dolore oncologico: la scala dell'OMS e la sua evoluzione



The World Health Organization Ladder for Chronic Cancer Pain Management—medical therapies remain the mainstay of chronic cancer pain management.

SCALA OMS

L'introduzione della scala analgesica dell'OMS ha segnato una svolta epocale nel trattamento del dolore per vari motivi:

- scientifico, per aver codificato e validato un trattamento in precedenza empirico e non standardizzato;
- culturale, per aver portato la terapia del dolore ad un livello prioritario di attenzione dei professionisti;
- educativo ed operativo in quanto, per la sua semplicità ed economicità l'approccio OMS si è diffuso anche ai medici di base dei vari Paesi e non solo agli specialisti.

I farmaci del primo livello

FANS e paracetamolo

I farmaci del secondo e
terzo livello

Analgesici oppioidi



OPPIO (dal greco opos= succo)



Succo lattiginoso ottenuto per incisione delle capsule immature dei semi del *Papaver Sonniferum*.

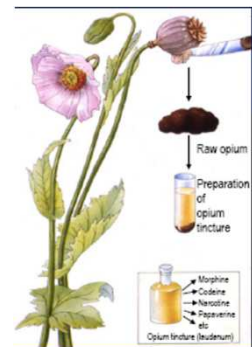
Utilizzato a scopo sociale e medico da migliaia di anni per la sua capacità di indurre euforia, analgesia, ipnosi e per prevenire la diarrea. Contiene più di 20 alcaloidi.

Tre di questi possiedono proprietà utili in campo clinico: morfina, codeina, papaverina.

Terminologia:

OPPIOIDE: qualsiasi sostanza che produce effetti morfinosimili (neuropeptidi, analoghi sintetici)

OPPIACEI: sostanze contenute o derivate dall'oppio



L'uso dell'oppio si può fare risalire al Neolitico. Riferimenti certi si ritrovano nel papiro di Ebers che lo cita come "capace di impedire ai bambini di gridare troppo forte", in Omero, in Nicandro e Teofrasto. La stessa morte di Socrate (399 a.C.) deriva dall'ingestione della tipica mistura del tempo a base di cicuta e oppio.

La morte di Socrate, dipinto del David



Per la prima volta si isola un principio attivo

1803: un farmacista tedesco nato a Neuhaus vicino Paderborn, Friedrich W. A. Sertürner (1783-1841), isola dall'oppio la morfina. Per la prima volta nella storia si riesce ad isolare un principio attivo.

La data della scoperta è alquanto incerta qualcuno infatti la posticipa al 1805 o 1806.

Nel 1804 anche il francese Séguin aveva forse isolato la morfina, però pubblicò i risultati solo nel 1814 senza resoconto di esperimenti su animali o uomini.



**AZIONI FARMACOLOGICHE
CENTRALI DEGLI OPIOIDI**

- Analgesia
- Depressione respiratoria
- Soppressione della tosse
- Miosi
- Nausea e vomito
- Euforia o disforia
- Sedazione e sonnolenza
- Convulsioni

AZIONI FARMACOLOGICHE PERIFERICHE DEGLI OPPIOIDI

- Tratto GI: stipsi
- Cardiovascolari: vasodilatazione
- Cute: orticaria da rilascio di istamina
- Tratto urinario: urgenza di urinare e ritenzione
- Utero: contrazioni diminuite

USI TERAPEUTICI DEGLI OPPIOIDI

- Dolore moderato o severo, in particolare dolore neoplastico o post-chirurgico
- Edema polmonare (morfina per alleviare la dispnea= meccanismo non chiaro)
- Tosse (destrometorfano, non provoca analgesia nè dipendenza)
- Diarrea (loperamide, esistono vari antidiarroici non oppioidi come alternativa)

Come funzionano gli oppioidi

- ✓ Le sostanze oppioidi agiscono su recettori specifici a livello del midollo spinale e del tronco cerebrale.
- ✓ Questi recettori (mu, delta, kappa) sono responsabili non solo degli effetti positivi (analgesia) ma anche degli effetti collaterali (depressione respiratoria, prurito, vomito etc).
- ✓ I recettori degli oppioidi sono normalmente occupati anche da altri composti noti come oppioidi endogeni, in quanto prodotti e secreti a livello del SNC

Gli oppioidi endogeni

1973 sono stati scoperti i recettori specifici per la morfina nel tessuto nervoso

1975 Hughes e Kosterlitz hanno isolato, purificato e sequenziato i primi due peptidi endogeni ad attività morfina sensibile



In seguito sono state scoperte altre sostanze endogene:

ENDORFINE

DINORFINE

Queste tre famiglie sono differenziabili per la loro biosintesi e localizzazione anatomica

RECETTORI PER GLI OPPIOIDI

RECETTORI	RISPOSTA DOPO ATTIVAZIONE
Mu (μ) MOP - MOR μ_1 μ_2 μ_3	Analgesia soprasspinale, spinale, periferica, depressione respiratoria, miosi, sedazione, euforia, ridotta motilità gastrointestinale, bradicardia, dipendenza fisica
Kappa (κ) KOP -KOR κ_1 κ_2 κ_3	Analgesia solo spinale, sedazione, effetti psicomimetici, depressione respiratoria (minore rispetto ai recettori mu)
Delta (δ) DOP - DOR δ_1 δ_2	analgesia soprasspinale e spinale (poco chiara nell'uomo), miosi, effetti GI

Sono tutti **recettori accoppiati alle proteine G**, hanno il 65% di sequenza di aa omologa. Hanno un'estesa omologia di sequenza anche con il recettore nocicettina/orfanina.

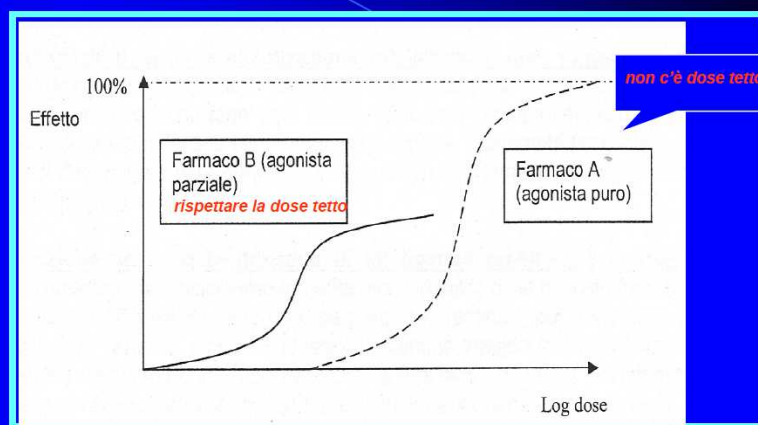
ANALGESICI OPPIOIDI

- Gli analgesici oppioidi si suddividono in agonisti puri, agonisti parziali e agonisti-antagonisti
- Gli agonisti si distinguono in deboli e forti in relazione alla loro minore o maggiore capacità di attivare i recettori.
- Gli agonisti puri agiscono principalmente sui recettori mu ma anche sui delta e sui kappa
- Gli agonisti parziali non riescono ad attivare tutti i recettori degli oppioidi.
- Gli agonisti-antagonisti attivano alcuni recettori ma ne bloccano altri.

ANALGESICI OPPIOIDI

- **potenza farmacologica**: l'affinità di legame con i recettori (un farmaco è più potente di un altro se si ottiene lo stesso effetto con dosi più basse). Molta variabilità tra oppioidi e tra diverse vie di somministrazione dello stesso oppioide
- **efficacia farmacologica** (da non confondere con l'efficacia clinica): capacità di evocare una risposta biologica dopo legame con i recettori.
- Un farmaco più potente non è necessariamente migliore sul piano clinico di uno meno potente. La buprenorfina, agonista parziale, ad esempio è più potente della morfina ma ha una minore efficacia in quanto all'aumentare del dosaggio non aumenta la risposta al farmaco (effetto tetto).
- Gli antagonisti degli oppioidi agiscono bloccando i recettori ed impedendo il legame degli agonisti

Agonisti puri e agonisti parziali



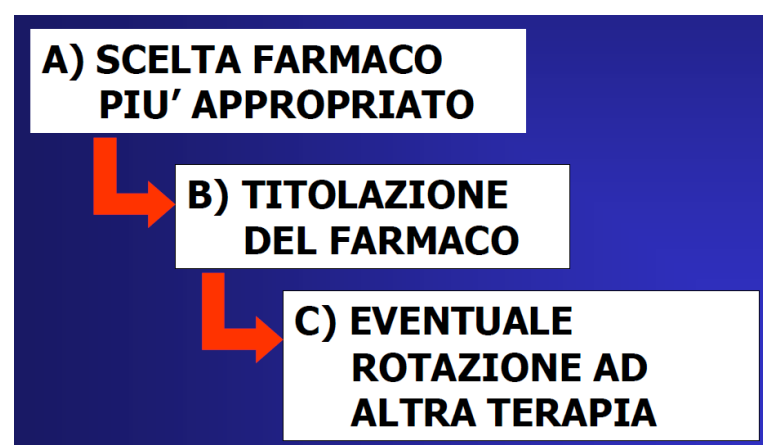
Agonista puro: qualsiasi sostanza che legandosi al recettore ne modifica la conformazione e produce il 100% dell'effetto biologico atteso

Agonista parziale: qualsiasi sostanza che legandosi ad un recettore ne modifica la conformazione ottenendo un effetto biologico inferiore al 100%

ANALGESICI OPPIOIDI

- **TOLLERANZA**: perdita di risposta dopo somministrazione ripetuta di un farmaco. Una dose maggiore è richiesta per produrre lo stesso effetto.
- **DIPENDENZA FISICA**: stato di alterazione biologica prodotto da un farmaco, la cui sospensione sia seguita da un complesso di eventi tipici per quel farmaco (crisi di astinenza)

Impostazione della terapia analgesica in oncologia



Rotazione degli oppioidi

Ragioni per switch

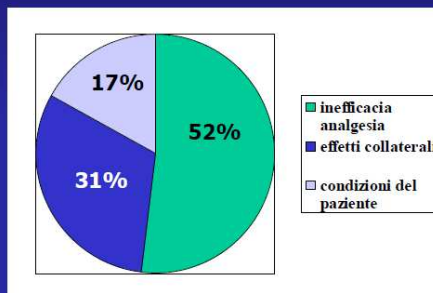
INEFFICACIA ANALGESICA 52%

- inefficacia analgesica 32%
- tolleranza 15%
- iperalgesia 3%
- bassa responsività 2%

EFFETTI COLLATERALI 31 %

CONDIZIONI DEL PAZIENTE 17 %

- tipologia dolore 2%
- compliance paziente 3%
- mutate condizioni cliniche 12%



Corli O. 2010

Perdita di efficacia, tolleranza e iperalgesia durante trattamento con oppioidi nei pazienti oncologici

Timori ingiustificati sugli oppioidi

- ✓ La tolleranza si può affrontare adeguando la dose. La comparsa di tolleranza precoce dipende, nella maggioranza dei casi, dal fatto di partire con dosi troppo basse e di non essere “aggressivi” nella corsa della dose ottimale (titolazione troppo lenta)
- ✓ L'abuso è un fenomeno estremamente raro nei pazienti con dolore cronico. Non bisogna confondere la comparsa di dipendenza fisica (possibile con terapie protratte nel tempo) con la tossicodipendenza.
- ✓ La sindrome d'astinenza da dipendenza fisica si può facilmente evitare attraverso la riduzione progressiva del dosaggio degli oppioidi

Timori ingiustificati sugli oppioidi

- ✓ L'effetto avverso più rilevante degli oppioidi è la stipsi, che può essere prevenuta
- ✓ La comparsa di fenomeni di dissociazione della realtà, più frequenti che non l'euforia, non sono di particolare rilevanza.
- ✓ La sonnolenza generalmente scompare così come, per molti pazienti, la nausea e il vomito dopo il primo periodo di terapia

ANALGESICI OPIOIDI

➤ AGONISTI

Deboli: codeina+paracetamolo (Co-Efferalgan); tramadolo (Adamon, Contramal, Prontalgin, Fortradol, ecc.), +paracetamolo (Kolibri, Patrol); loperamide (Imodium, ecc., antidiarroico); destrometorfano diidrocodeina, codeina (preparazioni antitosse)

Forti: morfina (per via orale: MS Contin, Oramorph, Twice; parenterale: morfina cloridrato), +atropina (Cardiostenol); idromorfone (Jurnista); ossicodone (Oxycontin), +naloxone (Targin), +paracetamolo (Depalgos); metadone (Eptadone); fentanil (Actiq, Durogesic, Effentora, ecc.), tapentadol (Palexia)

➤ AGONISTI-ANTAGONISTI: Pentazocina (Talwin)

➤ AGONISTI PARZIALI

Buprenorfina (Subutex, Temgesic, ecc.), +naloxone (Suboxone)

➤ ANTAGONISTI

Naloxone (Narcan), Naltrexone (Antaxone, Nalorex, Narcoral)

Morfina

- ✓ elevata attività agonista su tutti i recettori degli oppioidi
- ✓ bassa biodisponibilità per via orale (effetto di primo passaggio epatico), circa 25-30% dose somministrata
- ✓ Emivita = circa 2 ore
- ✓ Massima dose terapeutica giornaliera = non determinata
- ✓ Vie somministrazione: orale, endovena, epidurale, intratecale
- ✓ Metabolismo epatico. Due principali metaboliti = morfina-6-glucuronide (5-12%) (più attivo della morfina), morfina-3-glucuronide (M-3-G, inattivo)

Morfina

- ✓ Il metabolita M-3-G non ha l'azione analgesica tuttavia è responsabile di effetti collaterali centrali, quali mioclono, convulsioni, allucinazioni
- ✓ Il metabolita M-6-G va considerato un oppioide a tutti gli effetti (analgesia ed effetti collaterali) con una potenza 4 volte superiore a quella della morfina
- ✓ Eliminazione per via renale (possibili accumuli nei pz con insufficienza renale!!!!).
- ✓ Molecola idrofila: passaggio lento della barriera emato-encefalica (motivo per cui i tossicodipendenti preferiscono l'eroina, derivato della morfina che a livello del SNC si riconverte in morfina, molto liposolubile e che provoca il cosiddetto "flash")

Morfina

- ✓ Non esistono dosaggi standard e la quantità giusta deve essere attentamente valutata e personalizzata
- ✓ La dose efficace varia in parte a causa delle variazioni individuali nella biodisponibilità sistemica
- ✓ Secondo l'OMS 'la dose analgesica di morfina efficace varia in maniera considerevole e va da un minimo di 5 mg a più di 1000 mg ogni 4 ore. Nella maggior parte dei pazienti il dolore viene controllato con dosi da 30-40 mg ogni 4 ore

Morfina

- ✓ La morfina orale non possiede una spiccata azione analgesica quando somministrata a dosi singole a causa della scarsa biodisponibilità
- ✓ L'efficacia della somministrazione cronica a dosi ripetute sembra dovuta invece alla presenza del circolo enteroepatico che permette una ricircolazione del farmaco e dei suoi metaboliti
- ✓ Due formulazioni di morfina per uso orale:
 - ad azione pronta (durata d'azione 4 ore)
 - a rilascio prolungato (8-24 ore)

Morfina

- ✓ La morfina a rilascio prolungato è indicata nella fase di mantenimento quando il dosaggio efficace è stato raggiunto
- ✓ Anche in questo caso il dosaggio va personalizzato
- ✓ Molti studi indicano un rapporto di equipollenza analgesica tra morfina orale e parenterale di 1:6. Nella esperienza clinica il rapporto più appropriato è in realtà 1:2 o 1:3

Reazioni avverse più frequenti nel setting clinico

- ✓ Stipsi
- ✓ Nausea e vomito
- ✓ Sedazione e sonnolenza
- ✓ Ritenzione urinaria
- ✓ Orticaria

Reazioni avverse più gravi tipiche dei tossicodipendenti e dell'overdose

- ✓ Dipendenza (sindrome astinenza)
- ✓ Disforia allucinazioni
- ✓ Depressione respiratoria
- ✓ Miosi (segno patognomico)
- ✓ Coma e morte da overdose

Codeina

- ✓ Agonista debole, solo 10% dell'effetto analgesico della morfina; oltre una certa dose si raggiunge l'effetto tetto per mancata trasformazione in morfina
- ✓ Agisce dopo trasformazione in morfina, via CYP2D6 (variabilità genetica e interazioni)
- ✓ Scarso effetto di primo passaggio epatico (biodisponibilità orale 60%)
- ✓ Gli effetti avversi sono rari, debole la capacità di dare dipendenza
- ✓ Durata d'azione 4-6 ore
- ✓ Dose iniziale: 30-60 mg/4h
- ✓ Dosaggio massimo: 300 mg/die

Paracetamolo-codeina

- ✓ Associazione di un analgesico non oppioide e di un debole analgesico oppioide, efficace modello di trattamento (Il livello della scala a OMS)
- ✓ Associazione razionale sia in termini di farmacodinamica (meccanismi e siti d'azione differenti e complementari) che di farmacovinetica (picco plasmatico sincrono per entrambi i componenti: assenza di interferenze cinetiche)
- ✓ La dose limitante è rappresentata dalla componente paracetamolo (mai eccedere 4 g/die)

Fentanil

Forme farmaceutiche: parenterale; cerotti transdermici; compresse o pastiglie orosolubili, spray nasali (fentanil citrato)

Agonista μ , 75-80 volte più potente della morfina

La caratteristica di liposolubilità, basso peso molecolare, istocompatibilità sono adatte all'assorbimento dermico.

Le concentrazioni plasmatiche con il cerotto raggiungono i livelli efficaci dopo ~13 ore rimanendo costanti nelle successive 72 h

Con febbre elevata le concentrazioni plasmatiche possono risultare 3 volte superiori alle attese.

Elevata variabilità individuale nella farmacocinetica.

Formulazioni orosolubili e spray nasali per il dolore episodico intenso.

Fentanil

- ✓ Agonista μ , 75-80 volte più potente della morfina
- ✓ La caratteristica di liposolubilità, basso peso molecolare, istocompatibilità sono adatte all'assorbimento dermico e ad altre vie di somministrazione
- ✓ Le concentrazioni plasmatiche con il cerotto raggiungono i livelli efficaci dopo ~13 ore rimanendo costanti nelle successive 72 h r
- ✓ Elevata variabilità individuale nella farmacocinetica.
- ✓ Forme farmaceutiche: parenterale; cerotti transdermici; compresse o pastiglie orosolubili, spray nasali (dolore episodico intenso)

Fentanil

- ✓ Provoca meno stipsi della morfina
- ✓ Non utilizza una via invasiva (tranne quando si usa nelle procedure anestesologiche)
- ✓ Consente la somministrazione ad intervalli lunghi
- ✓ Può essere usato in pazienti con disturbi della deglutizione

Ossicodone (Oxycontin)

- ✓ Ha un'azione agonista sui recettori mu e k
- ✓ Strutturalmente simile alla codeina, ma è 10 volte più potente di questa e con una potenza pari o leggermente superiore a quella della morfina
- ✓ Non ha "effetto-tetto"
- ✓ Va collocato tra i farmaci del 3° scalino OMS
- ✓ Buona biodisponibilità con emivita 2-3 ore ed effetto analgesico di 4-5 ore
- ✓ Formulazioni a rilascio prolungato
- ✓ Disponibile in associazione con paracetamolo (dose limitante quella del paracetamolo)

76 > PRESCRIVERE NEWS - NET IN TERRITORIO

Oxicodone/Naloxone

Descrizione del farmaco

Oppioidi - N02AA55

Targin® MUNDIPHARMA PHARMACE

28 cpr ril mod **5 + 2,5 mg** - € 17,52

28 cpr ril mod **10 + 5 mg** - € 25,17

28 cpr ril mod **20 + 10 mg** - € 43,79

Classe A - Tipo di ricetta: **RNR, Tabella II D**

Procedura di registrazione: **mutuo riconoscimento**

Indicazioni della nuova associazione

Dolore severo che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici. L'antagonista oppioide naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi indotta dall'oppioide, bloccando l'azione dell'oxicodone a livello dei recettori oppioidi del tratto gastrointestinale.

**Associazione
per la stipsi!**

Dialogo sui farmaci 2/2011

Tramadolo

- ✓ Agonista debole dei recettori μ (rapporto con morfina 1:5). Inoltre inibisce la ricaptazione di noradrenalina e serotonina a livello delle sinapsi cerebrali.
- ✓ Scarso effetto di primo passaggio epatico (biodisponibilità orale circa 70%)
- ✓ Debole la capacità di dare dipendenza
- ✓ Emivita: 4 ore. Durata analgesica: 4-6 ore

Tramadolo

- ✓ Metabolismo epatico via CYP2D6 con formazione anche di un metabolita attivo
- ✓ Dosaggio massimo: 400-600 mg/die
- ✓ Esistono anche preparazioni in associazione con il paracetamolo: Kolibri, Patrol (37,5 mg + 325 mg cpr)
- ✓ Attenzione alle interazioni con antidepressivi (sindrome serotoninergica)

Tramadolo attenzione alle interazioni con altri farmaci!

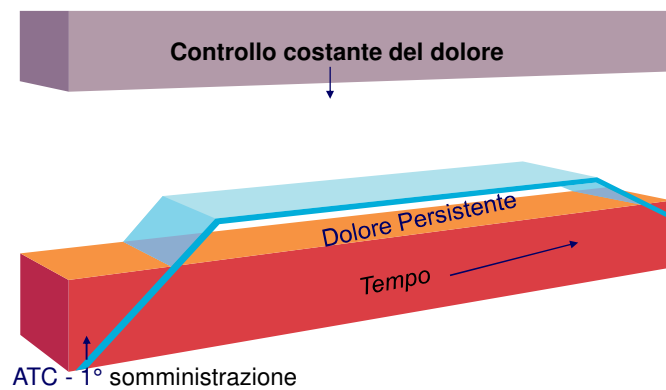
- Antidepressivi triciclici e SSRI, risperidone, clozapina, aloperidolo e clorpromazina: rischio convulsioni
- Ketamina: rischio depressione respiratoria

Tapentadolo

- ✓ Simile strutturalmente al tramadolo però con una maggiore efficacia analgesica
- ✓ Meccanismo d'azione duplice: agonista forte recettore mu e inibizione ricaptazione di noradrenalina
- ✓ Da considerare come agonista forte (3° livello OMS) paragonabile a ossicodone e idromorfone
- ✓ Durata analgesica: 12 ore
- ✓ Non bisogna superare i 500 mg/die per mancanza di studi con dosi così elevate

Dolore Cronico - Trattamento

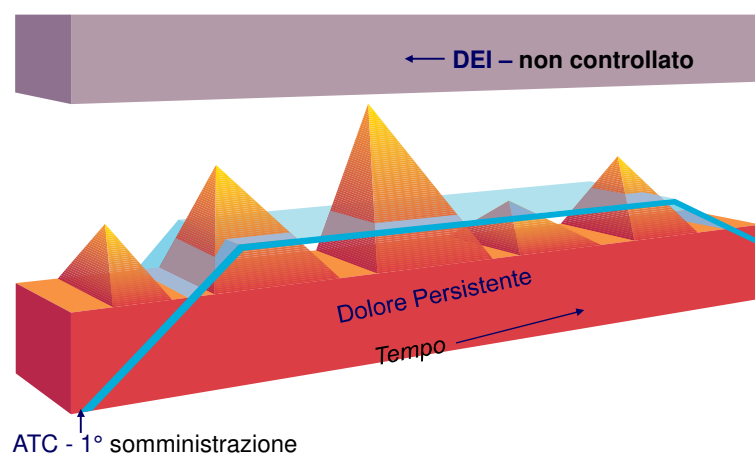
Dose fissa a orari fissi
ATC - Around The Clock Medication



Coluzzi PH. American Journal Hospice Palliative Care. 1998 Jan-Feb;15(1)

Dolore episodico intenso

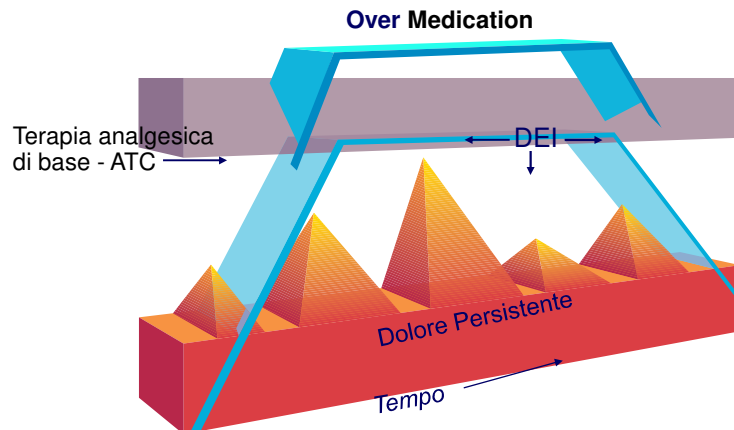
Dose fissa a orari fissi



Coluzzi PH. American Journal Hospice Palliative Care. 1998 Jan-Feb;15(1)

DEI Over Medication

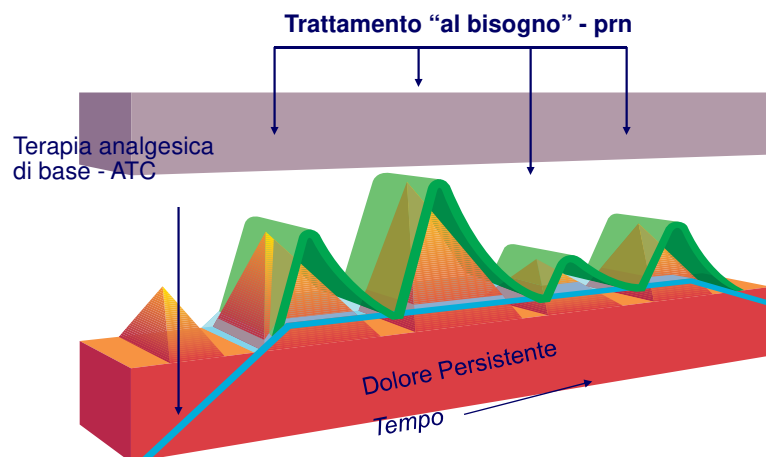
Controllo del dolore con effetti iatrogeni e tossici



Coluzzi PH. American Journal Hospice Palliative Care. 1998 Jan-Feb;15(1)

DEI - Trattamento corretto

Terapia di base e terapia al bisogno



Coluzzi PH. American Journal Hospice Palliative Care. 1998 Jan-Feb;15(1)⁵⁶

Considerazioni finali

- ✓ Non c'è un oppioide migliore degli altri. I diversi farmaci si differenziano tra di loro in termini di farmacocinetica e potenza relativa
- ✓ La morfina è tuttora il farmaco di prima scelta ed è sottoutilizzata in Italia
- ✓ Gli oppioidi possono essere usati nel trattamento di un numero elevato di sindromi neuropatiche. E' richiesta però una titolazione più aggressiva.
- ✓ Gli oppioidi possono essere usati con successo anche nei pazienti anziani

Tabella 3.2.17a. Terapia del dolore, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2013-2017

Sottogruppi e sostanze	2013	2014	2015	2016	2017	Δ % 17-16
Oppioidi maggiori	1,7	1,8	1,9	2,1	2,1	3,9
Dolore neuropatico	2,0	2,2	2,3	2,3	2,4	4,0
Oppioidi minori/oppioidi in associazione	2,9	2,8	2,6	2,5	2,4	-4,0
Terapia del dolore	6,6	6,8	6,8	6,9	7,0	1,0
pregabalin	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	4,8
fentanil	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	2,8
naloxone/ossicodone	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	10,9
tapentadol	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5	17,5
paracetamolo/codeina	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	-4,6
gabapentin	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,2
tramadolo	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	-4,6
oxicodone/paracetamolo	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-0,7
oxicodone	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-1,5
buprenorfina	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-2,0

Tabella 3.2.17c. Terapia del dolore, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2017

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 17-16	DDD/1000 ab die	Δ % 17-16
Oppioidi maggiori	3,91	8,2	2,1	3,9
Dolore neuropatico	2,11	-19,8	2,4	4,0
Oppioidi minori/oppioidi in associazione	0,98	-3,9	2,4	-4,0
Terapia del dolore	7,00	-3,6	7,0	1,0
pregabalin	1,78	-22,7	1,9	4,8
fentanil	1,29	5,0	0,6	2,8
naloxone/ossicodone	1,12	9,9	0,4	10,9
tapentadol	1,07	17,0	0,5	17,5
paracetamolo/codeina	0,36	-6,0	1,3	-4,6
gabapentin	0,32	1,3	0,5	1,2
tramadolo	0,30	-4,8	0,7	-4,6
oxicodone/paracetamolo	0,25	-1,0	0,3	-0,7
oxicodone	0,15	-7,4	0,1	-1,5
buprenorfina	0,11	-2,6	0,1	-2,0

* include la prescrizione di pregabalin e gabapentin per tutte le indicazioni autorizzate

I farmaci adiuvanti

- ✓ Sono farmaci che pur non essendo antidolorifici classici, contribuiscono all'efficacia del trattamento analgesico
- ✓ Non sono in genere efficaci nel dolore acuto ma trovano applicazione nel dolore neuropatico cronico
- ✓ Inducono effetto analgesico con vario meccanismo es. Riduzione attività delle fibre sensitive nocicettive (farmaci bloccanti i canali del sodio, farmaci bloccanti canali al calcio); Potenzimento della trasmissione GABAergica (farmaci GABA agonisti); Ridotta attività dei meccanismi di inibizione centrale della via del dolore (farmaci che potenziano la trasmissione serotonergica e noradrenergica)

Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis

Lancet Neurol 2015; 162–73

Nanna B Finnerup*, Nadine Attal*, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H Dworkin, Ian Gilron, Maija Haanpää, Per Hansson, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael Rowbotham, Emily Sena, Philip Siddall, Blair H Smith, Mark Wallace

	Total daily dose and dose regimen	Recommendations
Strong recommendations for use		
Gabapentin	1200–3600 mg, in three divided doses	First line
Gabapentin extended release or enacarbil	1200–3600 mg, in two divided doses	First line
Pregabalin	300–600 mg, in two divided doses	First line
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors	60–120 mg, once a day (duloxetine); 150–225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line
Tricyclic antidepressants	25–150 mg, once a day or in two divided doses	First line†
Weak recommendations for use		
Capsaicin 8% patches	One to four patches to the painful area for 30–60 min every 3 months	Second line (peripheral neuropathic pain)‡
Lidocaine patches	One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line (peripheral neuropathic pain)
Tramadol	200–400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses	Second line
Botulinum toxin A (subcutaneously)	50–200 units to the painful area every 3 months	Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain)
Strong opioids	Individual titration	Third line§

GRADE=Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (see appendix for details about the

Pregabalin e gabapentin

- ✓ Il gabapentin e il pregabalin sono analoghi sintetici del acido gamma aminobutirrico (GABA), uno dei principali neurotrasmettitori del sistema nervoso centrale, e trovano indicazione nel trattamento di varie forme di dolore neuropatico, dell'epilessia e, per il solo pregabalin del disturbo da ansia generalizzata.
- ✓ Il gabapentin è in commercio dal 1993, mentre il pregabalin è stato commercializzato nel 2004, contestualmente alla perdita del brevetto del gabapentin e quindi alla disponibilità del medicinale come equivalente generico.

Pregabalin e gabapentin

- ✓ Da un punto di vista dell'efficacia clinica, pregabalin e gabapentin si possono considerare sovrapponibili, sebbene nel caso del gabapentin la maggiore esperienza d'uso nella pratica clinica quotidiana consenta di attribuirgli un ruolo in terapia più consolidato
- ✓ In molti studi, per entrambe le molecole, la differenza rispetto al placebo si colloca fra 1 e 1,5 punti in una scala Likert da 0 a 10 (ai limiti della significatività clinica)
- ✓ Gli effetti collaterali sono simili, sia per tipo sia per frequenza: vertigini soggettive (15-30%), sonnolenza (15-20%), edema periferico (10-15%).